MONOGRAPHIE DE PRODUIT

[Pr]BICILLIN[MD] L-A
(pénicilline G benzathine)

INJECTION STÉRILE
(pour injection intramusculaire profonde seulement)

ANTIBIOTIQUE

Pfizer Canada inc.
17300, route Transcanadienne
Kirland (Québec) H9J 2M5

Date de rédaction : 25 juillet 2011

Numéro de contrôle : 148630
Corrigé

NOM DU MÉDICAMENT

Bicillin[MD] L-A (pénicilline G benzathine) injectable.

CLASSIFICATION PHARMACOLOGIQUE

Antibiotique

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action et microbiologie

La pénicilline G exerce une action bactéricide sur les micro-organismes sensibles à la pénicilline pendant leur phase de multiplication active. Elle agit en inhibant la biosynthèse du mucopeptide de la paroi cellulaire. Elle n'est pas active contre les bactéries productrices de pénicillinase, parmi lesquelles figurent de nombreuses souches de staphylocoques.

Les données in vitro suivantes sont disponibles, mais leur signification clinique est inconnue. La pénicilline G exerce une action puissante in vitro contre les staphylocoques (à l'exception des souches produisant de la pénicillinase), les streptocoques (groupes A, C, G, H, L et M) et les pneumocoques. Parmi les autres organismes sensibles à la pénicilline G, notons : *Neisseria gonorrhoeae, Corynebacterium diphtheriae, Bacillus anthracis,* des espèces du genre *Clostridia, Actinomyces bovis, Streptobacillus moniliformis, Listeria monocytogenes* et des espèces du genre *Leptospira. Treponema pallidum* est extrêmement sensible à l'action bactéricide de la pénicilline G.

Épreuve de sensibilité : Si on emploie l'antibiogramme de type Kirby-Bauer, un disque de 20 unités de pénicilline devrait donner une zone de plus de 28 mm dans le cas d'une souche bactérienne sensible à la pénicilline.

Pharmacocinétique

La pénicilline G benzathine administrée par voie intramusculaire est absorbée très lentement dans la circulation sanguine à partir du point d'injection intramusculaire et elle est transformée par hydrolyse en pénicilline G. Cette combinaison d'hydrolyse et d'absorption lente produit des taux sériques beaucoup moins élevés dans le sang, mais beaucoup plus prolongés que pour d'autres pénicillines pour administration parentérale.

L'administration intramusculaire de 300 000 unités de pénicilline G benzathine chez des adultes engendre des concentrations sanguines de 0,03 à 0,05 unité par mL, lesquelles sont maintenues pendant 4 à 5 jours. Des concentrations sanguines similaires peuvent persister pendant 10 jours après l'administration de 600 000 unités et pendant 14 jours après l'administration de 1 200 000 unités. Il est possible de détecter des concentrations sanguines de 0,003 unité par mL 4 semaines après l'administration de 1 200 000 unités.

Environ 60 % de la pénicilline G est liée aux protéines sériques. Le médicament se diffuse dans tous les tissus de l'organisme en concentrations très variables. Les taux les plus élevés se retrouvent dans les reins, et des concentrations plus faibles sont également présentes dans le foie, la peau et les intestins. La pénicilline G pénètre dans tous les autres tissus à un degré moindre, avec une très faible concentration présente dans le liquide céphalorachidien. Si la fonction rénale est normale, le médicament est rapidement éliminé par excrétion tubulaire.

Chez les nouveau-nés et les jeunes nourrissons, ainsi que chez les personnes atteintes d'insuffisance rénale, l'excrétion est considérablement retardée.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

La pénicilline G benzathine administrée par voie intramusculaire est indiquée pour le traitement des infections attribuables à des micro-organismes sensibles à la pénicilline G, qui sont sensibles aux taux sériques faibles et très prolongés, caractéristiques de cette forme posologique. Il est recommandé d'adapter le traitement aux résultats des examens bactériologiques (y compris des épreuves de sensibilité) et à la réponse clinique.

Les infections suivantes répondent généralement bien à une posologie adéquate de pénicilline G benzathine administrée par voie intramusculaire.

Infections à streptocoques (groupe A sans bactériémie) : infections légères ou modérées des voies respiratoires supérieures (p. ex. pharyngite).

Infections sexuellement transmissibles : syphilis, pian, syphilis endémique (béjel) et pinta.

Affections pour lesquelles la pénicilline G benzathine est indiquée en prophylaxie : Rhumatisme articulaire aigu ou chorée – La pénicilline G benzathine s'est avérée efficace dans la prévention des rechutes de ces affections. Elle a également été utilisée pour la prophylaxie postcure de la cardiopathie rhumatismale et de la glomérulonéphrite aiguë.

CONTRE-INDICATIONS

Ce produit est contre-indiqué chez les personnes ayant des antécédents d'hypersensibilité à toute forme de pénicilline.

MISES EN GARDE

CE PRODUIT N'EST PAS DESTINÉ À LA VOIE INTRAVEINEUSE. IL NE FAUT PAS INJECTER CE PRODUIT PAR VOIE INTRAVEINEUSE NI LE COMBINER À TOUTE AUTRE SOLUTION DESTINÉE À UNE ADMINISTRATION INTRAVEINEUSE. DES CAS DE DÉCÈS ET D'ARRÊT CARDIORESPIRATOIRE ONT ÉTÉ SIGNALÉS EN ASSOCIATION AVEC L'ADMINISTRATION INTRAVEINEUSE DE PÉNICILLINE G BENZATHINE PAR INADVERTANCE. Avant d'administrer ce médicament, il faut lire attentivement les rubriques MISES EN GARDE, EFFETS INDÉSIRABLES et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION de la présente monographie.

La pénicilline G benzathine ne doit être prescrite que pour les indications énumérées dans la présente monographie.

Anaphylaxie

ON A SIGNALÉ DES RÉACTIONS D'HYPERSENSIBILITÉ (ANAPHYLACTIQUE) GRAVES ET PARFOIS MORTELLES CHEZ DES PATIENTS TRAITÉS PAR LA PÉNICILLINE. CES RÉACTIONS SONT PLUS PROBABLES LORSQU'IL EXISTE DES ANTÉCÉDENTS D'HYPERSENSIBILITÉ À LA PÉNICILLINE ET/OU D'HYPERSENSIBILITÉ À DES ALLERGÈNES MULTIPLES. ON A SIGNALÉ DES CAS GRAVES DE RÉACTION D'HYPERSENSIBILITÉ À UNE CÉPHALOSPORINE CHEZ DES SUJETS AYANT DES ANTÉCÉDENTS DE RÉACTION D'HYPERSENSIBILITÉ À LA PÉNICILLINE. AVANT DE

COMMENCER UN TRAITEMENT PAR BICILLIN[MD] L-A, IL IMPORTE DE SE RENSEIGNER MINUTIEUSEMENT POUR SAVOIR SI LE PATIENT A DÉJÀ EU DES RÉACTIONS D'HYPERSENSIBILITÉ AUX PÉNICILLINES, AUX CÉPHALOSPORINES OU À D'AUTRES ALLERGÈNES. SI UNE RÉACTION ALLERGIQUE SURVIENT, IL FAUT CESSER D'ADMINISTRER BICILLIN[MD] L-A ET INSTAURER UN TRAITEMENT APPROPRIÉ. **LES RÉACTIONS ANAPHYLACTIQUES GRAVES NÉCESSITENT UN TRAITEMENT D'URGENCE IMMÉDIAT À L'ÉPINÉPHRINE. ON DOIT ÉGALEMENT ADMINISTRER DE L'OXYGÈNE, DES CORTICOSTÉROÏDES POUR VOIE INTRAVEINEUSE ET PROCÉDER AU DÉGAGEMENT DES VOIES RESPIRATOIRES, Y COMPRIS L'INTUBATION, SELON LES DIRECTIVES.**

Colite pseudo-membraneuse

On a signalé des cas de colite pseudo-membraneuse dont la gravité allait de légère à potentiellement mortelle lors de l'administration de presque tous les antibiotiques, y compris la pénicilline. Par conséquent, il est important de tenir compte de ce diagnostic chez les patients qui souffrent de diarrhée à la suite de l'administration d'un antibiotique.

En effet, Ie traitement par des antibiotiques modifie la flore du côlon et peut permettre la prolifération des bactéries du genre *Clostridium.* Des études indiquent qu'une toxine produite par *Clostridium difficile* est une principale cause de la « colite associée aux antibiotiques ».

Lorsque Ie diagnostic de colite pseudo-membraneuse est établi, il faut prendre les mesures thérapeutiques appropriées. Les cas légers répondent habituellement à l'arrêt du traitement. Dans les cas modérés ou graves, on doit traiter en administrant des liquides et des électrolytes, des suppléments protéiques et un antibiotique efficace sur Ie plan clinique contre la colite causée par *C. difficile.*

Il ne faut pas injecter ce produit dans une artère ou un nerf ni à proximité de ceux-ci. Il pourrait en résulter des lésions neurologiques permanentes.

L'administration intravasculaire par inadvertance, y compris une injection intra-artérielle directe ou une injection très proche des artères, de **Bicillin[MD] L-A** et d'autres préparations de pénicilline a entraîné des lésions neurovasculaires graves, dont une myélite transverse avec paralysie permanente, une gangrène nécessitant l'amputation de doigts ou d'orteils et d'autres parties plus proximales des membres, une nécrose et la formation d'une escarre au point d'injection ou en périphérie. De tels effets graves ont été rapportés à la suite d'injections dans la fesse, la cuisse ou les zones deltoïdes.

Parmi les autres complications graves de l'administration intravasculaire soupçonnée, notons une pâleur soudaine, une marbrure ou une cyanose du membre, tant en amont qu'en aval du point d'injection, suivies de l'apparition de boursoufflures; un œdème grave nécessitant une fasciotomie limitée antérieure et/ou postérieure au membre inférieur. Les effets et les complications graves décrits précédemment sont survenus Ie plus souvent chez des nourrissons et des enfants en bas âge. Il faut consulter rapidement Ie spécialiste approprié si des signes indicateurs d'une altération de l'apport sanguin se manifestent au point d'injection, ou encore en amont ou en aval de ce dernier. *Voir les rubriques* Contre-indications, Précautions *et* Posologie et administration.

Une fibrose fémorale et une atrophie des quadriceps ont été rapportées à la suite d'injections intramusculaires répétées de préparations de pénicilline dans la partie antérolatérale de la cuisse.

PRÉCAUTIONS

La pénicilline doit être employée avec prudence en présence d'antécédents d'allergie importante ou d'asthme.

Il faut éviter soigneusement l'administration intraveineuse ou intra-artérielle, ou l'injection dans un nerf périphérique ou un vaisseau sanguin important ou à proximité de ces derniers, car de telles injections peuvent provoquer des lésions neurovasculaires. (*Voir les rubriques* Contre-indications, Mises en garde *et* Posologie et administration.)

L'emploi d'antibiotiques peut donner lieu à une prolifération d'organismes non sensibles. Une observation constante du patient est essentielle. Si de nouvelles infections causées par des bactéries ou des champignons surviennent durant le traitement, on doit cesser d'utiliser le médicament et prendre les mesures qui s'imposent.

Dès que des réactions allergiques se manifestent, on doit cesser l'administration de la pénicilline à moins que, de l'avis du médecin, l'infection ne mette en jeu la vie du patient et ne puisse être traitée que par la pénicilline.

Dans les infections aux streptocoques, le traitement doit être suffisant pour éliminer le microorganisme; autrement, des séquelles de l'infection streptococcique peuvent survenir. Il est recommandé de procéder à des cultures une fois le traitement terminé pour déterminer si les streptocoques ont été éliminés.

Emploi durant la grossesse :

On n'a pas réalisé d'étude adéquate et bien contrôlée chez des femmes enceintes qui indique de façon concluante qu'il est possible d'exclure tout effet nocif du médicament sur le fœtus.

Les pénicillines traversent facilement le placenta; les effets sur le fœtus, s'ils existent, ne sont pas connus. Bien que **Bicillin[MD] L-A** soit généralement considéré comme sûr, ce produit ne doit être utilisé durant la grossesse que si cela s'avère vraiment nécessaire.

Emploi durant l'allaitement :

La pénicilline G soluble est excrétée dans le lait maternel. Les effets sur le nourrisson, s'ils existent, ne sont pas connus. Des précautions doivent être prises lorsqu'on administre **Bicillin[MD] L-A à** une patiente qui allaite.

Interactions médicamenteuses :

La tétracycline, un antibiotique bactériostatique, peut s'opposer aux effets bactéricides de la pénicilline et on devrait éviter l'utilisation concomitante de ces médicaments. Le taux d'excrétion des pénicillines est réduit par l'administration concomitante du probénécide; le probénécide prolonge et augmente les concentrations sanguines des pénicillines.

Surveillance et essais de laboratoire :

Lors d'un traitement prolongé par la pénicilline, particulièrement à doses élevées, des évaluations périodiques des systèmes rénal et hématopoïétique sont recommandées.

Effets du médicament sur les essais de laboratoire :

Les pénicillines peuvent interférer avec la méthode d'évaluation de la glycosurie par le sulfate de cuivre, entraînant des résultats faussement augmentés ou diminués. Une telle interférence ne se produit pas avec la méthode de la glucose-oxydase.

EFFETS INDÉSIRABLES

Comme avec d'autres pénicillines, des effets indésirables reliés au phénomène de sensibilisation sont susceptibles de se produire, surtout chez les personnes ayant déjà démontré une hypersensibilité aux pénicillines ou chez celles ayant des antécédents d'allergie, d'asthme, de rhume des foins ou d'urticaire.

Comme avec d'autres traitements antisyphilitiques, la réaction de Jarisch-Herzheimer a été signalée.

On a signalé les effets indésirables suivants à la suite de l'emploi de la pénicilline G :

Généralités : On a observé les réactions d'hypersensibilité suivantes : éruptions cutanées (allant d'éruptions maculo-papuleuses à la dermatite exfoliatrice), érythème, cellulite, paresthésie, urticaire, œdème laryngé, fièvre, éosinophilie; réactions évoquant la maladie sérique (frissons, fièvre, œdème, arthralgie, prostration); et anaphylaxie, y compris le choc et le décès.

Remarque : Il est possible de maîtriser l'urticaire, ainsi que d'autres éruptions cutanées et réactions évoquant la maladie sérique avec des antihistaminiques et, s'il y a lieu, avec l'administration systémique de corticostéroïdes. Lorsque de telles réactions se manifestent, on doit cesser l'administration de la pénicilline G à moins que, de l'avis du médecin, l'infection à traiter ne mette en jeu la vie du patient et qu'elle ne puisse être traitée que par la pénicilline G. Les réactions anaphylactiques graves nécessitent un traitement d'urgence immédiat par l'épinéphrine. L'oxygène, les corticostéroïdes pour injection intraveineuse et le dégagement des voies respiratoires entre autres par intubation, selon les cas, peuvent aussi être nécessaires.

Appareil digestif : Colite pseudo-membraneuse. Les symptômes liés à la colite pseudo-membraneuse peuvent apparaître durant ou après le traitement par des antibiotiques.

Éléments figurés : Anémie hémolytique, leucopénie, thrombocytopénie. On a signalé un cas de pancytopénie chez un patient âgé qui recevait en concomitance du méthotrexate et de la flucloxacilline.

Nerfs : Neuropathie.

Système génito-urinaire : Néphropathie.

Les effets indésirables suivants ont été associés dans le temps à une administration parentérale de la pénicilline G benzathine, bien qu'un lien de cause a effet n'ait pas été nécessairement établi.

Organisme entier : Réactions d'hypersensibilité (vasculite allergique, prurit, fatigue, asthénie et douleur); aggravation de troubles existants; maux de tête.

Appareil cardiovasculaire : Arrêt cardiaque; hypotension; tachycardie; arythmie ventriculaire, palpitations; hypertension pulmonaire; embolie pulmonaire; vasodilatation; réactions vasovagales; accident vasculaire cérébral; syncope.

Appareil digestif : Nausées, vomissements; sang dans les selles; nécrose intestinale.

Sang et lymphe : Adénopathie.

Point d'injection : Les réactions au point d'injection sont les suivantes : douleur, inflammation, tuméfaction, abcès, cellulite, nécrose, œdème, hémorragie, hypersensibilité, atrophie, ecchymose et ulcère de la peau. Les réactions neurovasculaires sont les suivantes : chaleur, spasmes vasculaires, pâleur, marbrure, gangrène, engourdissement des extrémités, cyanose des extrémités et lésions neurovasculaires.

Métabolisme : Augmentation des taux d'azote uréique sanguin, de créatinine et d' aspartate aminotransférase (ASAT).

Appareil locomoteur : Trouble articulaire, périostite, exacerbation de l'arthrite, myoglobinurie, rhabdomyolyse.

Système nerveux : Nervosité, tremblements, étourdissement, somnolence; confusion, trouble de la mémoire; anxiété; euphorie, myélite transverse, convulsions; coma.

Un syndrome se manifestant par divers symptômes du système nerveux central (SNC), notamment une agitation grave avec confusion, des hallucinations visuelles et auditives et la peur d'une mort imminente (syndrome de Hoigne), a été signalé à la suite de l'emploi de la pénicilline G procaïne et, moins fréquemment, après une injection de la combinaison de la pénicilline G benzathine et de la pénicilline G procaïne. D'autres symptômes associés à ce syndrome, notamment une psychose, des convulsions, des étourdissements, des acouphènes, une cyanose, des palpitations, une tachycardie et une perception anormale du goût, pourraient aussi se manifester.

Appareil respiratoire : Hypoxie, apnée, dyspnée.

Peau : Transpiration abondante.

Organes sensoriels : Vision trouble, cécité.

Système génito-urinaire: Vessie neurogène; hématurie; protéinurie; insuffisance rénale; impuissance; priapisme.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Aucun surdosage en lien avec **Bicillin[MD] L-A** n'a été rapporté. Un surdosage de pénicilline peut causer une hyperirritabilité neuromusculaire ou des crises convulsives. Étant donné qu'il n'existe aucun antidote, le traitement devrait être symptomatique et d'appoint.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

BICILLIN® L-A EST DESTINÉ À UNE INJECTION INTRAMUSCULAIRE SEULEMENT. IL NE FAUT PAS INJECTER CE PRODUIT DANS UNE ARTÈRE OU UN NERF, NI À PROXIMITÉ DE CES DERNIERS, NI L'INJECTER PAR VOIE INTRAVEINEUSE OU LE COMBINER À TOUTE AUTRE SOLUTION DESTINÉE À UNE ADMINISTRATION INTRAVEINEUSE. (*Voir la rubrique* MISES EN GARDE).

Les posologies suivantes sont recommandées :

Infections aux streptocoques, groupe A : infections des voies respiratoires supérieures (p. ex. pharyngite) :

Adultes : Une seule dose de 1,2 million UI.

Adolescents : Une seule dose de 900 000 UI.

Enfants et nourrissons de moins de 27 kg (60 livres) : Une seule dose de 300 000 à 600 000 UI.

Infections transmissibles sexuellement :

Syphilis :

Primaire, secondaire et latente précoce :		2,4 millions UI (1 dose)
Latente tardive et tertiaire (ne touchant pas le système nerveux central) :		2,4 millions UI à intervalles de 7 jours pour trois doses
Congénitale :	Moins de 2 ans :	50 000 UI/kg de masse corporelle
	de 2 à 12 ans :	Ajuster la posologie d'après le schéma posologique pour adultes

Les personnes co-infectées par le VIH pourraient nécessiter un traitement prolongé, de même qu'un suivi plus étroit et plus long.

Pian, béjel et pinta : Une seule dose de 1,2 million UI.

Prophylaxie : Pour le rhumatisme articulaire et la glomérulonéphrite.

Après une crise aiguë, on peut administrer la pénicilline G benzathine (voie parentérale) en doses de 1 200 000 UI, une fois par mois ou 600 000 UI aux 2 semaines.

Mode d'emploi

BICILLIN[MD] L-A EST DESTINÉ À UNE INJECTION INTRAMUSCULAIRE SEULEMENT. IL NE FAUT PAS INJECTER CE PRODUIT DANS UNE ARTÈRE OU UN NERF, NI À PROXIMITÉ DE CES DERNIERS, NI L'INJECTER PAR VOIE INTRAVEINEUSE OU LE COMBINER À TOUTE AUTRE SOLUTION DESTINÉE À UNE ADMINISTRATION INTRAVEINEUSE. (*Voir la rubrique* MISES EN GARDE).

Il faut administrer les **INJECTIONS PAR VOIE INTRAMUSCULAIRE PROFONDE** dans le quadrant supérieur externe de la fesse. Chez les nourrissons et les enfants en bas âge, il est préférable d'injecter dans la partie médiolatérale de la cuisse. Lorsque les doses sont répétées, il faut varier les points d'injection. Il faut éviter soigneusement l'administration intraveineuse ou intra-artérielle, ou l'injection dans un nerf périphérique ou un vaisseau sanguin important, ou à proximité de ces derniers, car de telles injections peuvent provoquer des lésions neurovasculaires. Il faut cesser l'administration de la dose si le sujet se plaint de douleur vive soudaine au point d'injection ou si, particulièrement chez les nourrissons et les enfants en bas âge, les signes ou symptômes indiquent l'apparition d'une vive douleur.

Étant donné la forte concentration de particules en suspension dans ce produit, l'aiguille peut être obstruée si l'injection n'est pas administrée de façon lente et continue.

Il convient d'examiner à l'oeil nu les produits médicamenteux pour usage parentéral chaque fois que la solution et le contenant le permettent afin d'y déceler toute particule ou toute coloration anormale.

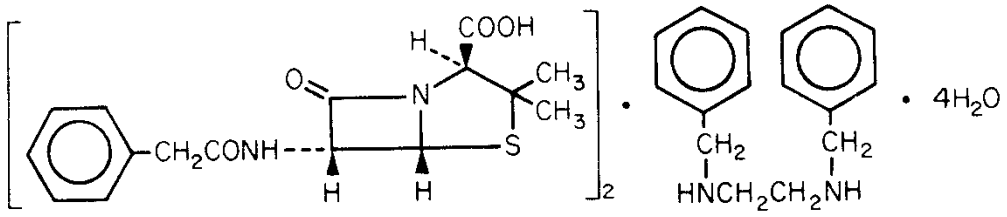
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse :

Nom propre : Pénicilline G benzathine

Nom chimique : [2S-(2α, 5α, 6β)]-3, 3-diméthyl-7-oxo-6-[(phénylacétamido)4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-acide carboxylique, mélange à N,N-bis(phénylméthyl)-1, 2-éthanediamine (2:1), tétrahydrate

Formule développée :



Formule moléculaire : $(C_{16}H_{18}N_2O_4S)_2 \bullet C_{16}H_{20}N_2 \bullet 4H_2O$

Poids moléculaire : 909,11 (poids sec)
981,19 (forme hydratée)

Forme physique : Poudre cristalline blanche et inodore

Solubilité : Très légèrement soluble dans l'eau (0,15 mg/mL)

Valeurs du pH : Environ 6 pour une solution aqueuse saturée

Point de fusion : 123-124 °C

Ingrédients non médicinaux

Deux (2) mL de **Bicillin[MD] L-A** injectable contiennent les ingrédients non médicinaux suivants :

Polyvidone USP C200
Citrate de sodium anhydre USP
Carboxyméthylcellulose sodique USP
Lécithine
Méthylparaben
Propylparaben NF pulvérisé, stérile
Eau pour préparations injectables, USP

STABILITÉ ET CONSERVATION

Conserver au réfrigérateur (2-8 °C). Peut être retiré du réfrigérateur et entreposé pendant 7 jours à une température ne dépassant pas 30 °C. Craint le gel.

PRÉSENTATION

Deux millilitres contiennent 1 200 000 UI de pénicilline G benzathine sous forme de suspension aqueuse. Bicillin[MD] L-A est prêt à l'emploi et se présente en 10 unités stériles, uniservices et jetables, composées d'une cartouche de 2 mL et d'une aiguille (de calibre 21 et de 3,8 cm [1 ½ po] de longueur).

BIBLIOGRAPHIE

1. Harvey SC, Antimicrobial drugs. Dans Osol A, Hoorer JE (éd.). *Remington's pharmaceutical sciences, 15th edition*, Easton; Mack, 1975; 1131-1132.
2. Mandell GL, Sande MA, Antimicrobial agents - penicillins, cephaiosporins, and other betalactam antibiotics. Dans Goodman Gilman A, Goodman LS, Rail TW, Murad F (éd.) *The pharmacological basis of therapeutics, 6th edition*, New York: Macmillan Publishing Company, 1980; 1126-1161.
3. Kucers A, Bennett NB. Dans *The Use of antibiotics, a comprehensive review with clinical emphasis, 3rd edition*, Londres : *W Heinemann,* 1979; 3-63.
4. Bauer AW, Kirby WMM, Sherris JC, Turck M. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method, *Am J Clin Pathol,* 1966; 45:493-496.
5. Shaw EB. Transverse myelitis from injection of penicillin, *Am J Dis Child.* 1966; 111:548-551.
6. Knowles JA. Accidental intra-arterial injection of penicillin, *Am J Dis Child,* 1966; 111: 552-556.
7. Darby CP, Bradman G, Waller CE. Ischemia following an intragluteal injection of benzathine procaine penicillin G mixture in a one-year old boy, *Clin Pediatrics*, 1973; 12(8):485-487.
8. Brown LB, Nelson AR. Postinfectious intravascular thrombosis with gangrene, *Arch Surg,* 1967; 94:652-655.
9. Borenstein J. Transverse myelitis and penicillin (correspondance), *Am J Dis Child* 1966; 112:166-167.
10. Atkinson JP. Transverse myelopathy secondary to injection of penicillin, *J Pediatr,* 1969; 75(5):867-869.
11. Talbert JL, Haslam RHA, Haller JA. Gangrene of the foot following intramuscular injection in the lateral thigh: A case report with recommendations for prevention, *J Pediatr,* 1967; 70(1):110-121.
12. Fisher TL. This procedure has legal as well as clinical risks, *Can Med Assoc J* 1975; 112: 395-396.
13. Schanzer H, Gribetz I, Jacobson JH. Accidental intra-arterial injection of penicillin G, *JAMA* 1979; 242(12):1289-1290.
14. Wright AJ, Wilkowske CJ. The penicillins. *Mayo Clin Proc* 1983; 58:21-32.
15. Hansten PO. Dans *Drug interactions, 4th edition*. Philadelphie : Lea & Febiger, 1979; 133, 451.
16. American Pharmaceutical Association. Dans *Evaluations of drug interactions, 2nd edition*. Washington: American Pharmaceutical Association, 1976; 175-176.
17. Lignes directrices canadiennes sur les infections transmissibles sexuellement. Édition 2006.
18. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2006.